

## Lymphomes Malins

### Item n° 164 : Diagnostiquer un lymphome malin

#### Définition

Les hémopathies lymphoïdes sont des proliférations malignes développées à partir de précurseurs cellulaires présents dans les organes lymphoïdes primaires (lymphoblastes B ou T d'origine médullaire ou thymique), ou de précurseurs plus matures essentiellement extra-médullaires, présents dans les organes lymphoïdes secondaires (lymphocytes B aboutissant aux plasmocytes, et T). Le terme de lymphome désigne essentiellement les entités anatomo-cliniques de développement extra-médullaire, de présentation tumorale, excluant d'une part les leucémies lymphoïdes aiguës et chroniques, d'autre part les proliférations plasmocytaires ou myélomes. On y distingue la Maladie de Hodgkin (M de H), lymphopathie B particulière par sa présentation et son pronostic, et les Lymphomes Malins non Hodgkiniens (LMNH) B ou T.

#### Physiopathologie et épidémiologie

Ce sont des maladies clonales (prolifération incontrôlée de cellules malignes issues d'une même cellule-mère)

A chaque étape de la différenciation lymphocytaire peuvent survenir les évènements oncogéniques responsables de la malignité : chaque lymphome correspond ainsi à une contre-partie cellulaire normale : ceci est à la base de la classification anatomo-pathologique.

- Pour les lymphocytes B, une migration se produit de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendante de l'antigène : cette maturation s'accompagne de modifications morphologiques, de l'acquisition d'antigènes de différenciation regroupés selon leur « cluster de différenciation » ou CD (CD20 en particulier), et de la capacité à synthétiser les immunoglobulines. On distingue ainsi les lymphocytes B en fonction de leur degré de maturation, et notamment selon qu'ils se situent avant, pendant ou après le passage dans le centre germinatif (ou follicule ) du ganglion.
- Pour les lymphocytes T et les cellules Natural Killer ou NK, un processus analogue se déroule de la moelle et du thymus vers les organes périphériques, notamment les zones inter-folliculaires du ganglion et la peau, avec acquisition de marqueurs tels CD3, CD4 (cellules T auxiliaires de la réponse immune ), CD8 (T suppresseurs ), et la capacité à synthétiser le récepteur T pour l'antigène ou TCR.

L'oncogénèse est liée à des modifications génotypiques et phénotypiques de la cellule lymphoïde, à la base des techniques modernes de diagnostic : un mécanisme fréquent est la translocation d'un oncogène normalement silencieux au contact d'un gène actif dans les cellules lymphoïdes, par exemple codant pour les immunoglobulines, aboutissant à la création d'un gène hybride qui code pour une protéine dérégulant l'homéostasie cellulaire, anti-apoptotique ou proliférative.

Les évènements oncogéniques sont le plus souvent inconnus. Cependant, certains facteurs peuvent contribuer à la transformation maligne

- déficit immunitaire congénital ou acquis (infection VIH, greffe d'organe, maladie auto-immune...)
- agents infectieux bactériens (*Helicobacter pylori*) ou surtout viraux (EBV, VIH, HTLV1, HVC, HHV8)
- agents toxiques environnementaux (pesticides, produits industriels ?)
- facteurs génétiques (risque familial x 3)

On ignore si ces facteurs favorisants rendent compte de l'augmentation d'incidence de ces affections : dans les pays occidentaux, elle est de 15 nouveaux cas/100.000 habitants / an, avec une légère prédominance masculine, une augmentation de fréquence avec l'âge pour les LMNH, et deux pics de fréquence, 20-40 ans puis au-delà de 60 ans, pour la M de H.

## Diagnostic et bilan

- Circonstances de diagnostic :

De présentation très polymorphe, les lymphomes sont diagnostiqués par la biopsie d'une adénopathie ou d'un organe atteint (les modalités du diagnostic anatomo-pathologique seront détaillées avec la classification). Les tableaux les plus évocateurs peuvent se présenter dans un climat d'urgence, notamment chez l'enfant, ou le plus souvent évoluer sur quelques semaines :

- Adénopathies superficielles unique ou multiples (volontiers asymétriques, en règle indolores, chroniques (>1 mois), non satellites d'une porte d'entrée infectieuse (les adénopathies sus-claviculaires sont particulièrement suspectes) : sans multiplier bilans échographiques, biologiques et sérologiques, il faut en effectuer la cyto-ponction (élimine une adénite purulente) et surtout la biopsie ( en évitant si possible les territoires inguinaux et axillaires en raison du risque de lymphorrhée et lymphoedème)
- Adénopathies médiastinales révélées par une toux, une dyspnée, parfois associées à des épanchements pleuro-péricardiques, des nodules pulmonaires, pouvant réaliser un tableau de syndrome cave supérieur : le diagnostic peut nécessiter médiastino ou thoracotomie, plus souvent une biopsie dirigée sous scanner
- Hépatite et/ou splénomégalie, adénopathies abdominales rétro péritonéales ou mésentériques, ou pelviennes, souvent accompagnées ou révélées par une fièvre au long cours, parfois compliquées de compression urétérale ou digestive : le diagnostic repose aussi sur la biopsie radio-guidée plus souvent que sur la chirurgie
- Dysphonie, obstruction nasale ou tubaire des lymphomes ORL
- Epigastralgies, troubles du transit, hémorragies des lymphomes digestifs
- HTIC, compression médullaire
- Erythrodermie, nodules cutanés violacés...etc

- Bilan post-diagnostic :

Il apprécie l'extension de la maladie, son retentissement sur l'état général et les grandes fonctions, le terrain du patient, dans une finalité thérapeutique et pronostique. Ainsi, de

nombreux examens peuvent être indiqués au cas par cas, mais toujours avec cet objectif pragmatique, et nous ne citons ici que les plus fréquemment nécessaires

- Interrogatoire : outre les antécédents, facteurs de risque, circonstances d'installation, il précise les signes généraux dits signes d'évolutivité :
  - Asthénie codée selon un score quantitatif, tel le score OMS ( 0 absence de symptôme, 1 sujet symptomatique pouvant poursuivre une activité ambulatoire, 2 sujet alité moins de 50% de la journée, 3 sujet alité plus de 50% de la journée, 4 sujet alité en permanence, non autonome)
  - Fièvre >38° depuis >7jours
  - Sueurs nocturnes profuses
  - Amaigrissement supérieur à 10% du poids dans les 6 mois précédents
- Examen clinique : inventaire et mensuration (pour analyse comparative de suivi) des aires ganglionnaires, foie, rate, cavité buccale et anneau de Waldeyer, testicules, peau, sphère neurologique...
- Biologie : aucun signe n'est obligatoire ni spécifique de lymphome :
  - Signes inflammatoires (VS>40, autres marqueurs)
  - Hémogramme : +/- insuffisance médullaire, cellules lymphomateuses circulantes
  - Bilan biochimique : fonctions rénales et hépatiques, uricémie, calcémie, LDH +++
  - Bilan immunologique : électrophorèse des protides et immunofixation (+/- hypo ou hypergammaglobulinémie, anomalie monoclonale, cryoglobuline), recherche dirigée d'auto-anticorps
  - Bilan sérologique : VIH, HCV, HTLV, EBV
- Imagerie : cliché thoracique, TDM thoraco-abdomino-pelvienne (la lymphographie pédiée bilatérale est abandonnée). Les examens échographiques ou endoscopiques, IRM, scintigraphies osseuses ou au Gallium, Pet Scan, peuvent affiner les données dans certains cas.
- Histologie et cytologie : myélogramme et biopsie ostéo-médullaire, PL en cas de suspicion d'atteinte méningée, autres cyto-ponctions ou biopsies dirigées dans le doute de telle ou telle localisation importante pour les choix thérapeutiques.
- Examens destinés à prévoir ou améliorer la tolérance du traitement :
  - évaluation de la fonction ventriculaire gauche par méthode échographique ou isotopique ;pose d'un système d'accès veineux central ;proposition d'auto conservation de sperme\_(les techniques préservant la fertilité féminine sont encore au stade expérimental)

Au terme de ce bilan, on peut préciser le stade d'extension de la maladie, selon la classification de Ann Arbor, utilisée essentiellement pour la M de H qui reconnaît le plus souvent une extension « logique » de site en site contigu : stade I (atteinte ganglionnaire unique), II (atteinte ganglionnaire multiple d'un même côté du diaphragme), III (atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme), IV(atteinte extra-ganglionnaire, mais : la rate est considérée comme un ganglion ; les atteintes viscérales de contiguïté par rapport aux adénopathies sont appelées E après le stade correspondant, par exemple IIE pour une masse médiastinale infiltrant la bronche). A et B caractérisent l'absence ou la présence de signes cliniques d'évolutivité, a et b celles d'un syndrome inflammatoire.

Pour les LMNH dont l'extension est plus difficile à évaluer avec précision, une prise en compte de facteurs d'intérêt pronostique et thérapeutique est plus pertinente : l'Index Pronostique International reconnaît comme péjoratifs l'âge >60 ans, l'index de performance >1, le stade III ou IV, l'élévation des LDH. On connaît d'autres facteurs péjoratifs cliniques (nombre de sites extra-ganglionnaires, tumeur > 10cm...) et biologiques (phénotype T, anémie, hypoalbuminémie...)

### **Classification anatomo-pathologique :**

Evolutive en fonction des connaissances physio-pathologiques et des techniques, elle est régulièrement révisée par les experts internationaux : après une longue phase de disparité entre USA et Europe, elle fait désormais l'objet d'un consensus international et est validée par l'OMS.

Elle définit des entités aux caractéristiques morphologiques, phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires connues, correspondant à des tableaux cliniques et évolutifs particuliers.

Elle repose sur la biopsie ganglionnaire ou tissulaire : le chirurgien ou radiologue qui la pratique doit être informé de ses exigences : biopsie transmise non fixée au laboratoire (la fixation détruit certaines structures cellulaires nécessaires à l'identification de la prolifération), pour étude immédiate et congélation.

Les examens pratiqués comportent :

- Une étude morphologique en microscopie optique : on distingue en particulier l'architecture de la prolifération, folliculaire (respectant les centres germinatifs des ganglions) ou diffuse (les effaçant), la taille et les caractéristiques cyto-nucléaires des cellules
- Des examens immunohistochimiques : identification de structures membranaires ou cytoplasmiques, regroupées en CD, par des techniques basées sur la réaction antigène-anticorps utilisant des anticorps monoclonaux
- Parfois des examens cytogénétiques et de biologie moléculaire.

### **Principales entités anatomo-cliniques :**

**1-Les lymphomes de malignité très élevée**, développés à partir des précurseurs B ou T :

- Se voient chez l'enfant et l'adulte jeune
- Sont de 2 types :
  - Lymphoblastique non- Burkitt, B ou T (tumeur médiastino-thymique)
  - Lymphoblastique de Burkitt : tumeur maxillaire endémique liée au virus EBV chez l'enfant Africain, tumeur abdomino-pelvienne sporadique chez le jeune Occidental (infecté ou non par le VIH), il est caractérisé par une forte évolutivité mais une grande chimio-sensibilité. Il se développe sous l'effet de l'activation de l'oncogène c-myc au contact des gènes codant pour les chaînes lourdes ou légères d'immunoglobulines, en raison d'une translocation caractéristique : t(8 ;14).

- Ils sont traités de manière intensive par les anthracyclines, les alkylants, les corticoïdes, avec un pronostic globalement favorable (70% à 90% de guérison) malgré le risque de syndrome de lyse tumorale à prévenir à l'induction chimiothérapique, et celui de localisation neuro-méningée justifiant une prophylaxie par l'emploi de hautes doses de méthotrexate, cytosine-arabine et des injections intra-thécales de cytostatiques.

**2-Les lymphomes de haute malignité ou agressifs** se développent à partir de cellules B matures, ou plus rarement T post-thymiques ou « périphériques ». Ils se caractérisent par :

- Leur survenue chez l'enfant et surtout l'adulte de tout âge, plus fréquemment en cas d'infection à VIH ou autre facteur d'immuno-dépression
- Une présentation clinique parfois localisée, ganglionnaire ou viscérale, parfois étendue et volontiers accompagnée de signes généraux et biologiques d'évolutivité.
- Le caractère diffus de la prolifération cellulaire, la grande taille des cellules tumorales (on parle notamment de lymphomes B diffus à grandes cellules, immunoblastique, centroblastique...), leur aspect parfois indifférencié ou anaplasique (en particulier pour les T)
- Une possibilité de guérison définitive, conditionnée par l'obtention initiale d'une rémission complète grâce aux chimiothérapies comportant des anthracyclines (la référence est le protocole CHOP) et maintenant des anticorps monoclonaux: la médiane de survie est de 2 ans du fait de l'existence de formes réfractaires au traitement ou de rechutes précoces, mais au-delà de ce délai, les rechutes sont rares et il s'établit un plateau de survie avec guérison à 40% environ des patients atteints de lymphome B, 20% des T.
- Parmi les lymphomes B agressifs
  - Le lymphome du manteau se développe à partir des cellules du manteau péri folliculaire, toujours de phénotype B, souvent avec translocation (11 ;14) et expression de la cycline D1 : il peut se présenter comme une maladie spléno-ganglionnaire et/ou hémato-médullaire, ou comme une polyposé digestive profuse. Il n'est pas curable.
  - Les lymphomes cérébraux primitifs augmentent de fréquence ; leur pronostic défavorable s'améliore avec les associations radio-chimiques modernes
  - Les lymphomes des séreuses surviennent chez les immuno-déprimés et sont liés au virus HHV8
- Parmi les lymphomes T agressifs, on peut citer :
  - Les lymphomes T liés au virus HTLV, rares en Occident, fréquents chez les patients Asiatiques ou Antillais
  - Les lymphomes anaplasiques avec translocation (2 ;5) et expression de la protéine ALK, parfois cutanés, souvent systémiques
  - Les lymphomes T angio-immunoblastiques caractérisés par des signes généraux importants contrastant avec un syndrome tumoral souvent discret, des manifestations cliniques (rash, arthralgies...) et biologiques (Coombs + ; hypergammaglobulinémie...) d'auto-immunité.

### **3-Les lymphomes de faible malignité ou indolents :**

- Se voient chez l'adulte d'âge mûr ou avancé, jamais chez l'enfant

- Sont en règle générale des maladies étendues, avec peu de signes généraux, de fréquentes localisations médullaires mais peu d'autres atteintes viscérales, jamais d'atteinte méningée
- D'évolution lente (ou même de régression spontanée)
- Mais d'évolution cependant progressive et inexorable : la chimiothérapie permet des rémissions, mais n'évite pas les rechutes itératives et le décès de la grande majorité des patients en 5 à 10 ans : dans ces conditions, des traitements peu intensifs basés sur les alkylants, les analogues des bases purines, les anticorps monoclonaux sont administrés dans un but palliatif et non curatif.
- Parmi les lymphomes B indolents, on distingue :
  - Les lymphomes à cellules pré-centre germinatif : lymphocytaire (voisin de la LLC), lympho-plasmocytaire (ou maladie de Waldenström) lorsqu'existe une IgM monoclonale)
  - Les lymphomes d'origine centro-folliculaire : ils représentent plus de 20% des lymphomes. L'aspect des cellules est celui de centrocytes, petites cellules à noyau encoché, l'architecture ganglionnaire « folliculaire ». Ils sont souvent associés à la translocation (14;18), à l'origine d'un gène hybride Ig-bcl2 codant pour une protéine anti-apoptotique. L'acquisition de nouvelles anomalies géniques aboutit dans 20% des cas environ à une transformation en lymphome agressif.
  - Les lymphomes de la zone marginale du centre germinatif : ganglionnaires ou surtout extra-ganglionnaires : lymphome splénique à lymphocytes villeux ; lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) de localisation ORL ou digestive. Le lymphome du MALT gastrique est souvent lié à *Helicobacter Pylori* et curable par une association d'antibiotiques et anti-acide.
- Parmi les lymphomes T de faible malignité, il est d'usage de décrire les lymphomes cutanés, le mycosis fungoïde et sa forme avec extension systémique et hémato-médullaire ou syndrome de Sezary. L'hématodermie évolue par stades d'une érythrodermie en plaques vers une extension diffuse avec épaissement cutané, aspect dit léonin du visage, prurit, puis vers une atteinte nodulaire, tumorale. Les cellules impliquées sont des T matures CD4+, caractérisées par leur noyau cérébriforme et leur épidermotropisme. Ce lymphome est traité par Interféron et analogues des purines, après quelques mois ou années de topiques cytostatiques et photothérapie, mais reste incurable.

#### **4-La Maladie de Hodgkin** est désormais démembrée en

- M de H de grade histologique 1 ou à prédominance lymphocytaire, évoluant très lentement sous formes de poussées mono ganglionnaires. Le diagnostic différentiel est difficile avec une adénite réactionnelle. Le traitement local chirurgical ou radique doit être privilégié. Une transformation en lymphome agressif est possible
- M de H classique, avec ou sans cellules de Sternberg caractéristiques, de forme scléro-nodulaire (grade 2) ou à cellularité mixte (grade 3),

rarement à déplétion lymphocytaire (grade 4). Les cellules tumorales sont désormais identifiées comme d'origine lymphoïde B, mais leur morphologie, leur environnement (infiltrat cellulaire granulomateux riche en éosinophiles), leur phénotype CD30+, CD15+, parfois EBV+, sont très particuliers.

Le traitement de la M de H classique repose sur les données d'un bilan d'extension précis permettant le staging selon la classification de Ann Harbor. Il fait appel le plus souvent à des chimiothérapies ambulatoires (protocoles MOPP et surtout ABVD) et à la radiothérapie sus ou sous-diaphragmatique des cibles, ou selon les champs étendus dits « en mantelet » ou « en Y inversé ». La laparotomie d'inventaire avec splénectomie est abandonnée. Le taux de guérison définitive varie de 90 à 50% du stade I au stade IV. Les séquelles à long terme rendent compte d'une diminution de l'espérance de vie des patients guéris de M de H : deuxièmes cancers et leucémies, insuffisance coronarienne surtout. Il existe en outre une morbidité importante des traitements justifiant des études contrôlées de « désescalade thérapeutique » pour les formes de haute curabilité : infertilité, hypothyroïdie, retard de croissance...

### ***Principes thérapeutiques et de suivi :***

*Le traitement des LMNH et de la M de H doit être défini par une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans le domaine de l'onco-hématologie ; il est réalisé si possible dans le cadre d'un essai thérapeutique prospectif multi-centrique ; cette approche permet une progression des résultats thérapeutiques utile à l'ensemble des patients, tout en garantissant à chacun le respect des exigences légales et éthiques actuellement reconnues.*

#### ***➤ Les moyens thérapeutiques comportent***

- *La chirurgie : elle n'a de place qu'à titre diagnostique ou symptomatique*
- *La radiothérapie : toujours importante dans la M de H en association après la chimiothérapie ; essentiellement palliative dans les LMNH ; les doses sont généralement moins élevées que dans les tumeurs solides, de 20 à 40 Gys, avec des complications radiques immédiates modérées. Les complications à long terme incluent selon les sites : asialie, hypothyroïdie, insuffisance coronarienne, fibrose médiastino-pulmonaire, entérite, cystite, myélite...*
- *La chimiothérapie : sous forme essentiellement de poly chimiothérapie par voie veineuse, elle repose notamment sur les anthracyclines (Doxorubicine ou AdribastineR, myocardiotoxique), les alkylants (Cyclophosphamide ou EndoxanR, mutagène), les alcaloïdes de la pervenche (Vincristine ou OncovinR, neurotoxique), les corticoïdes, les analogues des purines (Fludarabine ou FludaraR, immunosuppressive). La plupart des schémas thérapeutiques comporte des cycles mensuels ou bimensuels, sur une période de 6 mois. Les effets secondaires immédiats sont les plus fréquents et doivent être expliqués et prévenus : alopecie, nausées-vomissements (anti-émétiques conventionnels ou de type sétrons), myélotoxicité (administration prophylactique ou curative d'Erythropoïétine ou facteur de croissance granulocytaire, antibiothérapie à large spectre des épisodes fébriles intercurrents). La contraception et la prévention de la fertilité doivent être envisagées.*

- *L'immunothérapie : elle fait appel à l'Interféron dans quelques indications spécifiques, mais surtout aux anticorps monoclonaux. MabcampathR, anti-CD52, donc anti-T (et anti-B de LLC), est en évaluation. MabtheraR (Rituximab) est un anti-CD 20, donc anti-B : il améliore le taux de rémission des LMNH agressifs en association avec la chimiothérapie*
  - *La greffe de cellules souches hématopoïétiques : l'autogreffe de cellules issues de la moëlle ou du sang permet de reconstituer l'hématopoïèse après une chimiothérapie intensive myélo-ablative, donc d'utiliser l'effet-dose de certains agents tels que les alkylants. Elle améliore le pronostic des LMNH agressifs et, à un moindre degré, de la M de H, en traitement de consolidation dans les formes à haut risque, ou en deuxième rémission après une rechute. La greffe allogénique à partir d'un donneur présentant une compatibilité tissulaire avec le donneur est moins utilisée.*
- *Comme pour toute pathologie néoplasique, et tout particulièrement parce qu'existent des alternatives thérapeutiques en cas d'échec, la tolérance et l'efficacité du traitement doivent être évaluées précocement et en fin de traitement :*
- *La tolérance immédiate et retardée quantifie les effets secondaires, organe par organe, selon le code OMS, gradé de 1 (absence de toxicité) à 5 (léthalité)*
  - *La réponse immédiate peut être une rémission complète ou partielle, une stabilité, une progression de la maladie.*
  - *La réponse finale se traduit en courbes de survie globale et survie sans rechute.*
  - *La surveillance à long terme permet le dépistage des rechutes (examen clinique, biologie et iconographie « de routine » sont aussi performants que les moyens plus sophistiqués dont l'usage ne doit pas être abusif). Elle permet aussi l'appréciation de la qualité de vie pendant et après le traitement. Ce paramètre d'intérêt croissant englobe les aspects de réinsertion socio-professionnelle, retentissement psychologique, familial, sexuel, matériel, de la maladie.*

Mots-clés : problématique du diagnostic (sur quels arguments porter l'indication d'une biopsie ganglionnaire), descriptif anatomo-pathologique (pour la maladie de Hodgkin), bilan d'extension (ne pas oublier TDM, BOM, sérologie virale, notamment VIH), complications du traitement (Hodgkin).